FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année

N° 454

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

BEN SALEM Halim

né le 24 Janvier 1926 à TUNIS (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le:

LE CHAMP D'ACTION DE L'HORMONOTHERAPIE OVARIENNE

Président : M. G.DREYFUS, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : BEN SALEM

Prénom : Halim

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

BEN SALEM, Halim
Le champ d'action de l'hormonothérapie ovarienne.

Paris Dact. in 4° - 48 pages

Thèse Méd. PARIS 1959

N°

Ed. A.G.E.M.P. 1959

2

BEN SALEM, Halim
Le champ d'action de l'hormonothérapie ovarienne.

Paris Dact. in 4° - 48 pages

Thèse Méd. PARIS 1959

N°

Ed. A.G.E.M.P. 1959

3

BEN SALEM, Halim
Le champ d'action de l'hormonothérapie ovarienne

Paris Dact. in 4° - 48 pages

Thèse Méd. PARIS 1959

N°

Ed. A.G.E.M.P. 1959

4

BEN SALEM, Halim
Le champ d'action de l'hormonothérapie ovarienne

Paris Dact. in 4° - 48 pages

Thèse Méd. PARIS 1959

N°

Ed. A.G.E.M.P. 1959

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547108_0005

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

BEN SALEM Halim

né le 24 Janvier 1926 à TUNIS (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le:

LE CHAMP D'ACTION DE L'HORMONOTHERAPIE OVARIENNE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : M. G.DREYFUSS, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15-1-59

15-1-59

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.) Tanon, (L.), Velter (E.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Bactériologie		FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale		JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu	MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpétrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)		ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais	GENNES (L. de)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SOULIÉ (P.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Port-Royal	N...
	Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpétrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)		DJOURNO (A.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		N...
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)		DEPARIS (M.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.), m. conf.
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. pr. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J), pr. s. ch. BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	COUGEROT (L.), m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LÉGER (L.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	HACQUENEAU (J.), pr. s. ch. BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) MILLIEZ (P.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique	SÈZE (S. de)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) MERGER (R.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.,) LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerees comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MES SOEURS & FRERES

Meis amicis

A Monsieur le Professeur

Gilbert D R E Y F U S S

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale

à l'Hopital de la Pitié

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le très grand
honneur d'accepter la Présidence
de cette thèse

Hommages respectueux

A Monsieur le Docteur René SAUVAGE

Qu'il trouve ici l'expression
de toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur EL - OKBY

Qui a guidé mes premiers pas
dans la chirurgie.

Qu'il trouve ici l'expression
de ma sincère reconnaissance.

L E C H A M P D ' A C T I O N

D E L ' H O R M O N O T H E R A P I E O V A R I E N N E

-:-:-:-:-:-:-:-

A V A N T - P R O P O S

L'hormonothérapie ovarienne, limitée à ses débuts à la gynécologie proprement dite, et plus spécialement aux manifestations des deux stades les plus fragiles de la vie génitale féminine : la puberté et la ménopause, trouve aujourd'hui un champ d'action beaucoup plus vaste, depuis que l'on connaît les conséquences et la fréquence de la répercussion des troubles de la fonction ovarienne sur des syndromes fort divers, et plus spécialement sur le comportement du système neuro-végétatif.

En outre, l'association des hormones masculines et féminines, dans le cancer par exemple, et particulièrement dans les tumeurs mammaires, a donné lieu à des observations riches en enseignement théorique et pratique.

Nous étudierons, dans ce travail, l'action des hormones ovariennes dans leur ensemble, puis ses incidences sur l'avolution de quelques syndromes qui nous ont paru les plus fréquents et les plus typiques.

I

NOTIONS GENERALES

L'action d'ensemble de la folliculine est bien connue depuis les travaux de ALLEN et DOISY, et de COURRIER : production en 3 ou 4 jours de l'oestrus chez la femelle impubère, développement pubéral précoce par un excès de folliculine.

Et chez l'adulte, après puberté spontanée, l'injection de folliculine déclanche l'oestrus et allonge sa durée, jusqu'à le rendre permanent si lon répète de fortes doses.

Quant à l'action de la folliculine sur les différentes parties du tractus génital, elle est mise en évidence chez les femelles castrées :

- l'utérus s'hypertrophie, jusqu'à atteindre (expériences sur la rate), 6 à 10 fois son volume normal. On obtient une hyperplasie des cellules de revêtement des trompes et une augmentation de leurs contractions; même phénomène de kératinisation sur la muqueuse vaginale; légère hypertrophie des seins et de leurs canaux galactogènes; effets, au contraire, insignifiants sur l'ovaire, qui peut même montrer un certain degré d'atrophie si les doses de folliculines employées sont fortes.

En résumé, la folliculine a une action stimulante sur tout ce qui dérive des canaux de Müller, action qui consiste en congestion vasculaire et prolifération cellulaire, elle a au contraire une action empêchante sur tout ce qui dérive des canaux de Wolff.

C'est pourquoi nous avons jugé utile de faire précéder ce chapitre d'un bref rappel histologique.

Mais si la folliculine provient essentiellement de l'ovaire, elle a aussi des sources extra-ovariennes telles que le placenta, la corticosurrénale, et même certains apports exogènes, alimentaires, et cette connaissance éclaire la pathogénie de certains syndromes neuro-végétatifs que nous étudierons plus loin.

L'origine de la folliculine est certainement le cholestérol, comme c'est le cas de tous les stéroïdes hormonaux, mais on ne sait pas encore comment s'opère la transformation.

Par contre, il est démontré que son utilisation fonctionnelle s'effectue au niveau de l'organe récepteur : la muqueuse utérine.

Cette fixation a pour résultat locale une vaso-dilatation et une vague de mitoses qui aboutissent à la prolifération des glandes et à leur épaississement dans des proportions considérables.

Mais le fait, d'une part, de sa destruction par inactivation hépatique, d'autre part de son élimination rénale, explique qu'elle puisse avoir des actions à distance, en particulier sur le système neuro-végétatif.

- - - - - -

Les oestrogènes, qui englobent toutes les substances capables de déterminer l'oestrus chez la femelle impubère, sénile ou castrée.

Les principaux types, rappelons-le, sont le dihydrodiéthylstilbène (ou Stilboestrol), le Siphényl Lexane ou Hexoestrol, le dienostrol, l'acide déhydro-doisinolique, l'acide dimétyl ethylallenonique. Ils sont généralement actifs par voie buccale. On les dose soit par la méthode biologique (unité souris après injection d'extrait d'urine), ou par la méthode calorimétrique.

Les résultats quantitatifs n'ont de valeur qu'au delà de 300 grammes pour 1000.

- - - - - -

La lutéine (ou progestérone, ou progestine), est l'hormone du corps jaune. Celui-ci que l'on croyait jadis un simple tissu cicatriciel, est bien une glande endocrine, qui a son action propre qu'on ne peut étudier qu'à condition de la séparer de la petite quantité de folliculine que le corps jaune contient également.

L'injection de l'extrait actif de corps jaune à la lapine provoque un développement important de l'endomètre, qui prend un aspect tourmenté dans sa surface, avec des glandes dilatées poussant dans la profondeur, et très riches en glycogène .

En traumatisant la muqueuse ainsi développée, il se produit une réaction déciduale, comme lorsque l'oeuf fécondé vient s'implanter sur la muqueuse (expériences de CORNER).

La progestérone fut alors isolée, c'est une stéroïde ayant deux fonctions cétones, en 3 et en 17. Elle n'a d'intérêt physiologique qu'en fonction des oestrogènes. Il y a entre ces deux hormones synergie de succession et synergie de simultanéité.

Le rapport folliculine-progestérone doit atteindre une certaine valeur pour donner à la muqueuse utérine toutes ses qualités, ce rapport est très variable selon les espèces ; chez la femme, il est de l'ordre de 1 folliculine contre 6 progestérones.

L'unité CORNER et ALLEN est la quantité qui, chez la lapine castrée après le coït, injectée pendant cinq jours, donne une muqueuse utérine identique à celle d'une lapine intacte au huitième jour d'une grossesse. Quant à l'unité standard, elle est égale à un milligramme de progestérone.

Les sources de la progestérone sont, par ordre d'importance : le tissu lutéinique, la cortico-surrénale, le placenta.

- - - - - -

I I

ACTION RECIPROQIE DES SECRETIONS OVARIENNES ET HYPOPHYSAIRES

ACTION DE L'HYPOPHYSE SUR L'OVAIRE

C'est essentiellement le lobe antérieur de l'hypophyse qui contrôle le fonctionnement ovarien par sa fonction gonadotrope.

La fonction gonadotrope de l'hypohyse antérieure

Dès 1910, CUSHING et ASCHNER avaient montré la régression de l'appareil génital sous l'influence de l'hypophysectomie et l'absence de puberté chez les chiens opérés. A peu près en même temps, EVANS et LONG avaient constaté chez les animaux traités par des extraits alcalins d'hypophyse antérieure une hypertrophie de l'ovaire et une lutéinisation massive. Par la suite, Pierre MARIE dévrivit les troubles génitaux observés en clinique chez les acromégales.

C'est seulement en 1926 que ZONDECK et ASCHEIM et, avec eux SMITH, établirent de façon certaine l'action de l'hypophyse sur l'ovaire

en montrant que l'ablation de l'hypophyse chez l'animal impubère arrête le développement des organes génitaux qui restent infantiles. Pratiquée après la puberté elle entraîne une diminution de volume de l'ovaire avec régression des follicules dont aucun n'arrive à maturité. Il y a en même temps atrophie du vagin, du tractus génital et suppression de l'oestrus.

Par conséquent atrophie de la gonade et arrêt de son activité fonctionnelle après hypophysectomie, véritable castration d'origine hypophysaire.

L'implantation de lobe antérieur d'hypophyse provoque :

a - Chez la femelle impubère, une maturation sexuelle précoce. L'implantation, en effet, déclenche la maturation folliculaire avec production d'oestrogènes, la ponte ovulaire et la formation de corps jaune, c'est à dire qu'elle déclenche l'activité fonctionnelle de l'ovaire.

b - Chez la femelle hypophysectomisée, l'implantation de lobe antérieur d'hypophyse amène une restauration complète de la morphologie de l'animal (caractères sexuels secondaires, mamelle); et de son activité fonctionnelle ; le tractus génital se redéveloppe, des follicules murissent, l'ovulation se produit, un endomètre de type gravidique apparaît au niveau de l'utérus.

c - Chez la femelle sénile qui n'avait plus d'activité ovarienne, l'implantation d'hypophyse fait apparaître l'oestrus.

Toutes ces réactions sont absolument constantes. On les observe chez les mammifères et les oiseaux, chez les reptiles et même chez les amphibiens.

Le lobe antérieur de l'hypophyse apparaît comme le moteur de la fonction génitale. Il doit cette action aux hormones gonadotropes.

Pluralité des hormones gonadotropes.

On put étudier facilement ces hormones quand on disposa du test de la maturation ovarienne chez la souris impubère. C'est ainsi qu'ASHEIM et ZONDECK, et d'autres auteurs, découvrirent des propriétés gonadotropes non seulement à l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse, mais dans les humeurs et organes de la femme enceinte : urines, sang, placenta, liquide amniotique. Ils appelèrent Prolans ces hormones à propriétés gonadotropes trouvées dans les humeurs de la femme enceinte et les crurent d'origine hypophysaire. Ils en trouvèrent également dans l'urine des femmes ménopausées et castrées, sans activité ovarienne par conséquent, et dans les urines des sujets porteurs de tumeurs d'origine choriale (môle hydatiforme ou chorio-épithéliome).

On crut pendant longtemps, cependant, à l'unicité des substances gonadotropes, pensant qu'une seule substance provenant d'organes différents.

Cette conception n'était pas exacte. On s'aperçut, en effet, que si l'on variait les doses ou les extraits (de lobe antérieur d'hypophyse, d'humeurs de femme enceinte, etc...) si l'on variait aussi les tests d'appréciation et les animaux d'expérience; il apparaissait qu'on ne devait pas considérer une seule, mais plusieurs substances gonadotropes, non exactement superposables, de propriétés un peu différentes selon leur origine et c'est ainsi que l'on définit actuellement des gonadotrophines d'origine : hypophysaire,
urinaire,
sérique.

Action des hormones gonadotropes

a - Chez les rongeurs :

La gonadostimuline hypophysaire provoque : la stimulation de la croissance des follicules de l'ovaire et la production d'hormones oestrogènes ; l'ovulation ; l'augmentation de poids de l'ovaire.

La gonadotrophine de l'urine de femme castrée ou ménapausée donne une stimulation folliculaire mais qui ne va pas jusqu'à l'ovulation. Elle augmente aussi le poids de l'ovaire.

La gonadotrophine de l'urine de grossesse donne une petite stimulation folliculaire qui ne se produit plus chez l'animal (rate) privé d'hypophyse.

L'effet folliculinisant, par conséquent, est dû à une action sur l'hypophyse.

La gonadotrophine du sérum de jument gravide a pratiquement les mêmes effets que l'implantation d'hypophyse (maturation folliculaire allant jusqu'à l'ovulation.)

Conclusion :

- Le sérum de jument gravide a tous les effets des extraits anté-hypophysaires.

- L'urine de femme castrée a surtout un effet folliculino-stimulant.

- L'urine de grossesse n'agit qu'en excitant l'hypophyse.

b) Chez la femme et les primates.

La gonadotrophine hypophysaire stimule la croissance folliculaire jusqu'à l'ovulation.

Celle d'urine de femme castrée stimule la croissance folliculaire, mais pas l'ovulation, pas de lutéinisation.

Celle d'urine de grossesse donne une stimulation ovarienne très limitée car elle a peu d'action sur l'hypophyse.

Celle du sérum de jument gravide peut déclencher l'ovulation.

Il faut remarquer, toutefois, que les réponses de l'ovaire à ces stimulations par les hormones gonadotropes ne sont nettes que s'il s'agit d'un animal ou d'une femme jeune. Elles sont nettes, chez la femme, surtout entre 20 et 30 ans, beaucoup plus atténuées entre 30 et 40 ans et nulles au delà de 40 ans. Le rajeunissement qu'on avait espéré obtenir avec ces hormones est donc illusoire, les hormones gonadotropes ne pouvant agir que sur un récepteur sensible et l'âge diminuant la sensibilité du récepteur ovarien.

L'expérience de Witschi (parabiose) montre la particularité de la réponse ovarienne : on met en parabiose deux rates en faisant communiquer leurs cavités abdominales. L'une a subi préalablement une

ovariectomie totale, l'autre une hypophysectomie. Chez la première, à l'hypophyse en place, celle-ci va sécréter des hormones gonadotropes qui vont agir sur le récepteur ovarien de la seconde : les ovaires de celle-ci vont augmenter considérablement de volume et on voit augmenter de volume secondairement l'utérus, le vagin; mais cette sécrétion hypophysaire a un effet purement folliculo-stimulant, il n'est pas lutéinisant; l'hypophyse en place chez la rate parabiosée ne sécrète qu'un principe folliculo-stimulant, elle ne met pas en circulation de facteur lutéinisant.

Les deux gonadostimulines hypophysaires.

On admet depuis les travaux de FEVOLD qu'il existe deux gonadostimulines hypophysaires :

- la gonadostimuline A, folliculino - stimulante
- la gonadostimuline B, lutéinisante ou de stimulation interstitielle

Leur action peut être étudiée :

- Chez l'animal sans hypophyse.

La gondostimuline A seule, injectée à l'animal entraîne un accroissement des follicules ovariens, mais non leur déhiscence, il n'y a pas de rupture du follicule et, fait important, il n'y a pas de sécrétion de folliculine. En effet, le tractus génital ne répond pas à l'injection

de gonadostimuline A seule qui n'a qu'une action purement porphogène.

Pour que la folliculine soit secrétée, il faut qu'à la gonadostimuline A soit adjointe une petite quantité de gonadostimuline B.

La gonadostimuline B seule injectée à l'animal sans hypophyse, provoque une hypertrophie du tissu interstitiel un corps atrétique avec ovocyte inclus.

La rupture des follicules mûrs et la formation de corps jaunes normaux nécessitent avant l'action de la gonadostimuline B, l'action préalable de la gonadostimuline A.

Mais, pour active que soit la gonadostimuline B sur le corps jaune, elle ne fait pas secréter, à elle seule, de progestérone. La secrétion de progestérone n'est mise en jeu que par la Prolactine hypophysaire.

La gonadostimuline A est très soluble dans l'eau, la gonadostimuline B peu soluble dans l'eau. Ce sont deux hormones différentes. Pour les reconnaître, on utilise en pratique des tests morphologiques.

Tests morphologiques.

La réaction d'ASHEIM et ZONDECK :

Elle utilise la souris femelle impubère âgée de 21 à 25 jours et pesant 7 à 10 grammes. On lui injecte le produit à tester, urines par exemple, et on la sacrifie au 5ème jour. On recherche alors l'effet de stimulation ovarienne. Celui-ci peut être schématiquement décrit sous trois degrés :

- Réaction I : Maturation des follicules, rupture, ovulation secrétion de folliculine et oestrus - c'est à dire effet de développement folliculaire pur avec kératinisation vaginale, caractéristique de l'oestrus.
- Réaction II : Formation de follicules hémorragiques.
- Réaction III : Formation de corps jaune.

La réaction I n'a aucune signification pour un diagnostic de grossesse alors que les réactions II et III sont spécifiques de la grossesse.

La réaction de FRIEDMANN.

Elle est effectuée sur la lapine qui est pratiqueùent toujours en état d'oestrus, c'est à dire qui a des follicules toujours développés. On prend une lapine vierge de 1200 grammes et, après laparotomie préalable pour vérifier l'état des ovaires, on lui injecte un extrait des urines à tester par voie veineuse. Au bout de 48 heures, on fait une laparotomie. La réaction est positive - c'est à dire que l'urine injectée contient des hormones gonadotropes - quand on trouve sur l'ovaire au moins un point hémorragique.

C'est une réaction très rapide et très fidèle (1% d'erreurs seulement).

La réaction de BROUHA et HINGLAIS.

Elle utilise la souris mâle impubère; l'injection d'urine ou de sang à tester provoque le développement des voies génitales du souriceau en 8 à 12 jours dans le cas de la réaction positive.

Réactions sur les Batraciens.

ROBBINS utilise le crapaud, Xenophus Levis : l'injection dans le sac lymphatique dorsal de l'animal fait apparaître, dans le cas de

réaction positive, des ovules dans le cloaque chez la femelle, ou des spermatozoïdes chez le mâle. Ceci en 6 à 8 heures, mais parfois beaucoup plus rapidement, en trente minutes.

Cette réaction en est si sensible que des auteurs anglais recommandent de ne pas trop concentrer les urines à tester, car on arriverait, disent-ils, à faire un diagnostic de grossesse chez un homme :

HINGLAIS utilise la grenouille mâle.

GALLI MAININI un crapaud : Bulo adenarum.

STOCKAARDT : Buio vulgaris.

C'est ainsi qu'on peut tester en clinique les activités gonadotropes des humeurs d'un organisme; mais les résultats sont difficilement comparable entre eux, parce que les différents tests n'ont pas la même sensibilité en raison des différences d'action des gonadotrophines.

L'urine de castration agit directement sur l'ovaire, alors que l'urine de grossesse n'agit que par l'intermédiaire de l'hypophyse.

L'urine de castration a un effet folliculo-stimulant alors que l'urine de grossesse a un effet lutéino-stimulant (la comparaison est difficile sur des tests différents).

Il est illusoire de chercher un test unique et il faut apprécier la sensibilité différente de ces diverses réactions. Le test de la lapine est celui qui donne le plus de sécurité.

A ce moment, en effet, l'anté-hypophyse manifeste une grande activité secrétoire et on trouve dans le sang et l'urine des taux maximum d'hormone gonadotrope. MORICARD, d'autre part, par des techniques de micro-manipulation, a pu déclancher la première mitose de maturation qui précède de très près l'ovulation, en injectant dabs le follicule des substances gonadotropes.

Mais pourquoi y-at-il secrétion considérable d'hormone gonadotrope à ce moment ? On ne le sait pas très bien. On peut dire, cependant, que c'est vraisemblablement par un mécanisme nerveux, dans lequel interviendrait l'hypothalamus.

Chez la lapine, en effet, il n'y a pas d'ovulation si on sectionne immédiatement après le coït la tige pituitaire qui coupe toutes les connexions de l'hypophyse avec l'hypothalamus. Mais si cette section est effectuée une heure et demie après le coït, il y a ovulation (parce que l'hormone secrétée en abandonce par l'hypophyse sous l'influence de l'excitation nerveuse a eu le temps de passer dans le sang).

Chez la femme, il existe entre la secrétion des ovaires et les secrétions gonadotropes hypophysaires un mécanisme de régulation à celui du thermotast.

En effet :

- au début du cycle, il y a baisse du taux de la folliculine dans le sang, entrainant un excès de follliculo-stimuline hypophysaire, d'où croissance folliculaire et secrétion d'oestrogènes - d'où diminution de la folliculo-stimuline, mais apparition de lutéino-stimuline et, dans l'ordre ; ovulation, formation de corps jaune, secrétion de progestérone et inhibition de la lutéino-stimuline.

La secrétion par l'hypophyse de chacune des deux gonado-stimulines est inhibée par l'hormone sexuelle dont elle a provoqué la production.

Sources et métabolisme des hormones gonadotropes hypophysaires (en dehros de la grossesse).

Ces hormones proviennent du lobe antérieur de l'hypophyse (cellules basophiles).

Dans le sang, on les trouve chez la femme à un taux maximum entre le 9ème et le 12ème jour du cycle.

Dans l'urine, elles se trouvent à un taux plus élevé, mais qui augmente nettement au moment de l'ovulation. On en trouve davantage chez une femme ménopausée ou castrée que chez la femme en période d'activité génitale normale (l'augmentation est parfois considérable).

On ne connaît pas le métabolisme intermédiaire de ce hormones. Elles sont certainement de nature protéique, contenant dans leur formule un certain nombre d'acides aminés, mais leur spécificité est due au mode d'accrochage de ces acides aminés. Ce sont des substances très labiles facilement démolies .

- - - - - -

ACTION DE L'OVAIRE SUR L'HYPOPHYSE

a) L'ovariectomie provoque :

- Une hypersécrétion de gonadostimulines : c'est pourquoi on en trouve beaucoup chez la femme castrée ou ménopausée.

L'hypophyse de rate ovariectomisée est 6 à 9 fois plus active qu'une hypophyse normale ; les cellules basophiles y sont augmentées, se vacuolisent, se chargent de colloïde, prennent un aspect en chaton de bague (cellules de castration).

- Ces modifications secrétoires et histologiques sont rapidement corrigées par injection de folliculine à l'animal.

b) L'injection de folliculine à une femelle normale provoque ;

- si la dose injectée est forte : cessation des maturations folliculaires, par freinage de la sécrétion d'hormone folliculo-stimulante et ceci dure tant qu'on prolonge les injections d'oestrogènes. C'est une inhibition temporaire qui n'a aucun effet sur l'avenir de l'ovaire, sauf si le traitement est prolongé, auquel cas on aboutit à une véritable atrophie ovarienne.

- si la dose injectée est faible: on obtient un effet lutéinisant sur l'ovaire, par la mise en jeu de l'hypophyse (secrétion de gonadostimuline B)

c) L'injection de folliculine à la femelle castrée fait disparaître la surproduction d'hormone folliculo-stimulante provoquée par la castration et les modifications cytologiques de l'hypophyse.

d) La progestérone se montre également dépressive sur l'activité du lobe antérieur de l'hypophyse. Injectée à dose suffisante, elle fait cesser les cycles ovariens et augmente le volume de l'hypophyse.

Nous allons envisager maintenant comment intervient le jeu synthétique de ces hormones dans l'activité génitale de la femme, la puberté, l'ovulation, la menstruation.

LA PUBERTE.

Elle est due à l'entrée de l'ovaire en activité. La folliculine y joue un rôle capital car c'est elle qui, sécrétée par l'ovaire sous la commande hypophysaire, détermine le développement des voies génitales. Les modifications morphologiques de la puberté sont dues à l'accroissement du taux des oestrogènes (augmentation de volume de l'utérus, de sa muqueuse et de sa musouleuse, augmentation de volume des seins, développement de la graisse, transformation de la voix et du psychisme).

Cet accroissement du taux des oestrogènes, révélé par les dosages, est sous la dépendance de l'hypophyse; mais pourquoi l'hypophyse se met elle à agir au moment de la puberté ?

Il est curieux de remarquer, en effet, que l'impubère a un système endocrinien complet, possède dans son organisme des oestrogènes

et de l'hormone gonadotrope. Pourquoi donc ces hormones n'agissent-elles qu'au moment de la puberté ? On a pensé qu'il pouvait s'agir, à ce moment, non pas d'une sécrétion particulière d'hormones, mais d'une modification subite de la sensibilité des récepteurs aux hormones oestrogènes. Ce n'est certainement pas exact puisqu'on peut déclencher la puberté dans un organisme impubère, par injection d'hormones hypophysaires.

Il faut admettre qu'au moment de la puberté, la sécrétion hypophysaire se modifie, soit dans sa quantité, plus abondante, soit dans sa qualité. Ou mieux : il faut faire intervenir les relations endocriniennes qui existent à ce moment. Simultanément, en effet, se produisent 1 une diminution de l'activité épiphysaire, une involution thymique et une stimulation thyroïdienne. La puberté serait peut être ainsi, non pas le fait d'une seule glande, mais de modifications endocriniennes diverses.

Une fois la puberté établie, la sécrétion folliculinique persiste et va être plus accentuée qu'avant la puberté, à un taux de base assez fixe (fonction végétative de l'ovaire qui maintient les organes génitaux à l'état adulte) et avec des poussées cycliques (fonction reproductrice).

L'OVULATION.

C'est le phénomène essentiel du cycle génital autour duquel tous les autres vont se grouper.

La date de l'ovulation a donné lieu à de nombreuses discussions. Pendant longtemps, on a considéré qu'elle se situait au moment même de la menstruation. C'est une erreur. Elle se situe au moment de la rupture folliculaire, c'est à dire au milieu du cycle chez la femme et les primates (vers le quatorzième jour qui suit le début des règles précédentes). Le fait a été mis en évidence par des études très poussées de KNAUSS et OGINO.

Des preuves sont données par :

- L'examen dirdct des ovaires qui a montré à SCHRODER en particulier la présence sur l'ovaire de corps jaunes très récents tout de suite après le quatorzième jour.

- L'examen de la muqueuse utérine par biopsie : il montre que la transformation lutéinique de cette muqueuse est contemporaine du seizième au dix septième jour du cycle, ce qui indique que l'ovulation se situe très peu de temps auparavant, vers le quatorzième ou le quinsième jour.

- Le signe de la glaire translucide, filante, visible au speculum résultant du fonctionnement des glandes du canal cervical contemporain d'une libération maxima d'oestrogènes, c'est à dire de l'ovulation (signe précurseur et contemporain de l'ovulation).

- L'étude des modifications de la contractilité utérine provoquée par l'injection d'extrait post-hypophysaire : en plaçant un ballonnet dans la cavité utérine, qu'on met en communication avec un manomètre inscripteur, on constate, sous l'influence de l'injection des

contractions utérines violentes pendant la phase folliculaire, des contractions nulles, au contraire, après le quatorzième jour pendant la phase lutéinique. Le point de changement dans la courbe des contractions correspond à l'ovulation (quinzième ou seixième jour).

Le maximum de fréquence d'ovule libre dans la trompe se situe autour du quinzième jour : le fait a été constaté par PRATT au cours des laparotomies.

Disons, enfin qu'un test facile est celui de la température centrale : dans la phase pré-ovulatoire, la température monte aux environs de 36°8, 36°9 et vers le quatorzième jour à 37° ou 37°2.

L'ovulation se produit par conséquent autour du quatorzième jour du cycle; mais cette date du quatorzième jour n'a de valeur que pour un cycle de 28 jours : si la durée du cycle est plus courte, l'ovulation est plus précoce ; si la durée du cycle est plus longue, l'ovulation est plus tardive.

On peut ainsi prévoir, théoriquement, quelles sont les périodes où la femme est non fécondable ou fécondable (en principe deux jours avant et deux jours après le quatorzième jour du cycle), en retenant que les spermatozoïdes vivent trois jours dans la trompe de l'utérus et que l'ovule non fécondé meurt rapidement.

Cette notion est une notion statistique qui ne vaut pas pour tous les cas particuliers et il y a, selon l'expression de VARANGOT, de nombreux ratés.

L'ovulation proprement dite se produit par la rupture du follicule; l'ovule qui s'est libéré flotte dans le liquide folliculaire, il est expulsé, se dirige vers la trompe et gagne la cavité utérine. Un petit saignement se produit sur l'ovaire (qui s'exagère parfois pour déterminer une petite hématocèle pelvienne, phénomène un peu pathologique).

Quel est le mécanisme de l'ovulation ?

Pourquoi y a t-il rupture folliculaire et libération de l'ovule ?

Il s'agit, vraisemblablement, d'un déterminisme humoral, par mise en liberté d'une grande quantité d'hormone gonadotrope.

- - - - - -

I I I

APPLICATIONS A LA PATHOLOGIE FEMININE

L'exploration fonctionnelle partant de ces principes expérimentaux a été appliquée à la clinique humaine.

Elle a pour but de caractériser les troubles fonctionnels de l'appareil génital féminin, qui, seuls, sont justiciables de la thérapeutique hormonale.

Il faut donc tout d'abord éliminer les troubles lésionnels, tels que ceux qui sont consécutifs à une inflammation ou à une dégénérescence néoplasique bénigne ou maligne.

L'exploration fonctionnelle peut porter :

- Sur la sécrétion des hormones,
- Sur le métabolisme des hormones,
- Sur les récepteurs.

L'exploration des sécrétions peut être faite par titrages ou par exploration cyto-hormonale (étude des récepteurs).

L'exploration cyto-hormonale a pour but de rechercher la réceptivité de l'endomètre, la réceptivité du myomètre, la réceptivité de la muqueuse vaginale.

De tous ces éléments, l'endomètre est le récepteur le plus sensible aux deux hormones, c'est le " miroir" de l'activité ovarienne. On l'explore par une biopsie, prélevée au voisinage du fond de l'utérus, niveau où les aspects biologiques sont les plus nets. Ou encore par aspiration.

Enfin, la méthode des frottis vaginaux, imaginée par PAPANICOLAOU, a permis d'observer qu'il existe un cycle vaginal, chez la femme, en rapport avec l'oestrogène ovarienne.

On a reproché à ces méthodes de ne donner que des résultats approximatifs. Sans doute, mais elles ont cependant un intérêt certain, d'abord du fait de leur simplicité relative, ensuite parce qu'elles donnent un reflet assez fidèle de l'activité ovarienne.

- - - - - -

I V

HORMONES OVARIENNES ET SYSTEME NEURO - VEGETATIF

Un très grand nombre de femmes traitées pour des affections génitales sont atteintes de troubles de l'appareil neuro-végétatif. On pourrait presque prétendre que le cas contraire constitue l'exception.

PIERRE et ERLANDE étudiant une série de 80 femmes en traitement à Luxeuil ont eu recours à deux épreuves :

Celle du réflexe oculo-cardiaque, et

Celle du réflexe orthostatique,

et, accessoirement à l'épreuve solaire.

DANIELOPOULO, de son côté, emploie l'épreuve de l'atropine.

Les réponses obtenues ont permis à ces auteurs de grouper ces malades en cinq classes :

Les sympathicotoniques

Les vagotoniques

Les hypoamphotoniques

Les hyperamphotoniques

Les femmes dont le système neuro-végétatif a paru normal.

Trente pour cent seulement de ce malades ont eu des réactions à peu près normales à ces épreuves. Quarante pour cent étaient des sympathicotoniques, accélération du pouls égale ou supérieure à 20 et ralentissement inférieur à 5 à l'épreuve orthostatique.

Les trois autres catégories se partagent à parts égales les 30% restants, avec légère priorité aux hyperamphotoniques.

Ceci concorde bien avec les données de la clinique, qui nous montrent des femmes nerveuses, irritables, se plaignant de palpitations, d'algies diverses, des alternatives de pâleur et de rougeur, etc...
La diarrhée post-prandiale est plus rarement constatée, ce qui s'explique parce que d'autres raisons font que ces femmes sont constipées.

44% des femmes atteintes de salpingo-ovarite étaient sympathicotoniques.

Dans les autres affections gynécologiques la proportion des sympathicotoniques n'étaient pas sensiblement supérieure à celle des autres formes.

De cette étude on peut conclure à la très grande fréquence des troubles vago-sympathiques chez les femmes atteintes d'affections génitales, et à la prédominance des états hypersympathicotoniques; enfin, à la fréquence et à l'intensité particulières de ces troubles chez les femmes atteintes d'infection latente des annexes.

Or, il est de règle que ces inflammations à tendance chronique des annexes aient pour point de départ une infection de l'endomètre, que nous avons vu plus haut constituer le siège électif des conséquences des perturbations hormonales.

En effet, ces mêmes catégories de malades présentent des comportement comparables si l'on pratique chez elles, en série, la mesure du métabolisme basal ou le test endocrinien de DAUSSET-FERRET.

On peut enfin rapprocher de ces faits les troubles vaso-moteurs et neuro-végétatifs, légers mais constants, que l'on observe chez la femme dans les jours qui précèdent la menstruation, et qui s'accompagnent d'une légère augmentation de la courbe thermique.

Ces données s'accordent également avec ce fait que la plupart des syndromes hypophysaires s'accompagnent de troubles plus ou moins marqués de la menstruation.

- - - - - -

V

ASTHME ET TROUBLES ENDOCRINO - GENITAUX

Si le principe des rapports entre l'asthme et les glandes à sécrétion interne est depuis longtemps admis, il reste à en déterminer le processus intime.

Longtemps on les attribua presque exclusivement à la glande thyroïde. Mais la coïncidence fréquente des poussées asthmatiques avec les accidents ou incidents de la vie génitale, en particulier chez la femme, et de leur guérison avec la disparition de ceux-ci, impliquait entre les deux facteurs des rapports de cause à effet que la clinique et l'expérimentation ont confirmé. Dans certaines statistiques telles que celles de M. TURIAF, ce rapport de cause à effet a été démontré dans 25% des cas d'asthme, soit 120 fois sur 450 cas.

On observe de plus, un véritable " balancement " entre l'asthme et les troubles hormonaux, un retentissement réciproque évident entre les deux syndromes.

Or la fréquence des alternances morbides renforce cette notion: on sait, en effet, qu'à l'asthme se substituent souvent des affections comme l'eczéma, la migraine, le rhumatisme, dont les expressions cliniques sont bien différentes mais toujours avec la même persistance des mêmes troubles endocrino-génitaux.

- - - - - -

a - ASTHME ET FONCTION MENSTRUELLE

La menstruation marque la vie génito-endocrinienne de la femme de repères qui ont pour cette étude l'intérêt d'être faciles à saisir et dont la modalité est facile à observer.

C'est avec une constance remarquable que chez les asthmatiques on constate la recrudescence ou même l'apparition exclusive de la dyspnée dans la période menstruelle. L'asthme se déclenche alors dans les deux ou trois jours qui précèdent les époques. Il s'agit alors le plus souvent de femmes jeunes mais atteintes de perturbations dans leur menstruation. L'oligomenorrhée; chez elles, est le fait le plus souvent observé. Il s'agit ici d'une oligoménorrhée par hypo-ovarie avec diminution globale des sécrétions hormonales (cette forme diffère de l'oligoménorrhée hyperhormonale par un cortège de signes prémenstruels, tels que :

tension douloreuse des seins, ballonnement abdominal, pesanteur pelvienne, douleurs utérines et lombaires). L'excellent résultat obtenu par l'emploi des extraits ovariens totaux confirme cette origine. Cette thérapeutique , en effet, améliore nettement et simultanément à la fois l'hypo-ovarie et les manifestations dyspnéiques.

Les hormones ovariennes synthétiques donnent des résultats pratiquement aussi bons que les extraits totaux. L'action favorable de cette thérapeutique semble démontrer que, dans ces cas bien particuliers, les oestrogènes interviennent d'une façon favorable dans le traitement de l'asthme. On ne peut donc leur attribuer l'influence asthmatogène spécifique qu'on avait prétendu mettre en cause, et ceci confirme la pathogénie à laquelle nous nous rallions dans cette étude.

- - - - - -

b - ASTHME ET SURCHARGE OESTROGENIQUE PRESUMEE

Dans un autre groupe de faits, la crise d'asthme apparaît vers le quatorzième jour du cycle menstruel et se prolonge jusqu'au vingt troisième ou vingt quatrième jour, l'asthme s'accompagne, dans cette forme, d'une hypersécrétion bronchique appréciable par la présence de râles humides et d'une expectoration abondante. Il s'accompagne en

général de signes qui témoignent d'une hypersympathicotonie, tels que : tremblement, tachycardie, éclat du regard, nervosité excessive.

Ce tableau coïncide avec une surcharge en oestrogènes : les règles sont douloureuses, peu abondantes, de courte durée.

S'il s'agit au contraire d'un déficit en progestérone, les règles sont douloureuses, longues, abondantes avec caillots.

Dans les deux cas, il s'agit en définitive d'un déséquilibre en faveur de la sécrétion d'oestrogènes, et le traitement visant au rétablissement de l'équilibre hormonal est le plus souvent suivi d'un résultat excellent (testostérone ou corps jaune selon chacun de ces deux cas).

Le nombre de ces asthmes liés à un syndrome de surcharge oestrogénique dapsse d'ailleurs de beaucoup le nombre des asthmes liés à un déficit global apparent des sécrétions hormono-génitales.

Ces faits s'identifient avec ce que l'on appelait jadis " l'asthme ovarien ", mais on voit aujourd'hui par les observations qui précèdent qu'il s'agit tantôt de phénomènes d'hypersécrétion, tantôt, au contraire, de surcharge.

- - - - - - -

c - ASTHME, OBESITE ET TROUBLES GENITO - ENDOCRINIENS DE LA FEMME.

Cette triade clinique des manifestations morbides en apparence si différentes, et pourtant assez fréquemment observées, ne relève pas d'un simple rapport de voisinage.

Il s'agit d'une unité physio-pathogénique et sans doute d'une origine commune puisque le même traitement en entraine la disparition simultanée.

L'obésité dans ce cas s'installe rapidement, en quelques mois, mais elle procède par paliers, avec une acné très nette dans la phase prémenstruelle. Il faut compter, en plus de l'accroissement continu, avec de petites surcharges menstruelles qui contribuent pour leur part à instituer le syndrome d'obésité et à lui conférer un cachet particulier. Sa topographie habituelle est tronculaire (paroi abdominale, hanches, fesses, ceinture scapulaire, seins, racines des membres).

Elle atteint en moyenne une dizaine de Kilogs, mais peut par exception être beaucoup plus considérable. Sa consistance est celle d'une rétention hydrique (obésité spongieuse de G. DREYFUS).

Quoiqu'il en soit c'est l'asthme qui constitue le pivot de cette triade, et l'épreuve thérapeutique semble bien indiquer, par sa rapidité et son efficacité régulièrement constatées, qu'il y a, entre les trois éléments, une véritable identité étio-pathologique.

Dans ce cas, une hormone est à prescrire totalement, c'est la folliculine, qui est hydrémiante par excellence (VARANGOT). On utilisera au contraire avec profit la prpgestérone et la testostérone aux doses moyennes. Mais le régime est ici l'agent essentiel de la cure. On réduira au minimum la ration de glucides (pain, biscottes, féculents, pâtes alimentaires, légumes secs, sucre, sel). La ration lipidique gardera son taux normal. Le taux des protides sera augmenté sensiblement : viande, poisson, oeufs, fromages. La boisson sera réduite au minimum : trois verres d'eau par jour entre les repas. Le repos est indiqué, selon les données de FRITTEXEL et de DECOURT .

- - - - - -

V I

ASTHME DE LA GROSSESSE ET DE LA MENOPAUSE

Il est classique de distinguer, dans la ménopause, trois phases: une phase hyperhormonale ovarienne, une deuxième phase oligohormonale, une troisième phase prolanurique.

L'asthme peut survenir à chacune de ces phases, mais plus spécialement au cours de la première, car il serait, selon DIAZ, une conséquence directe de l'hyperfolliculinie.

Le traitement par l'hormone mâle a donné souvent de bons résultats, associée aux extraits hypophysaires.

Si les crises dyspnéiques surviennent au contraire à la fin de la ménopause ou après celle-ci, les extraits ovariens sont indiqués.

Lorsque cette forme d'asthme disparait, c'est souvent pour faire place à l'eczéma, mais alors les rechutes de l'asthme sont possibles.

Des accidents analogues s'observent à la suite de la ménopause chirurgicale.

On les observe aussi bien chez des femmes dont toute la vie génitale a été normale que chez celles qui ont des antécédents hormonaux ou gynécologiques.

Ici en tout cas le déterminisme endocrino-génital de certains asthmes est nettement démontré, et, dans le cas de la ménopause chirurgicale, le déclenchement de l'asthme a une signification quasi expérimentale.

ASTHME ET GROSSESSE

L'asthme peut subir, en bien mais plus souvent en mal, l'influence de la gravidité. Un nombre important de dyspnées apparaissent dès que la malade est enceinte, d'autres dans la seconde moitié de la gestation; et la grossesse aggrave l'asthme chez les femmes qui en étaient atteintes antérieurement.

Dans le premier cas la dyspnée disparaît généralement peu après l'accouchement et LAFOND signale des cas où l'asthme récidive à chaque grossesse et s'efface complètement dans l'intervalle.

RAVINA et LEJARD ont en pareil cas employé la progestérone avec succès, elle aurait pour effet de protéger, tout au mpins partiellement, les oestrogènes contre l'oxydation.

Pour certains l'influence déclenchante de la grossesse s'expliquerait par le rôle anaphylactogène joué par les protéines placentaires et foetales (DEGIO), pour d'autres par la modification des ions calcium et potassium, pour d'autres enfin par l'action vaso-motrice de la folliculine.

Quelle que soit l'influence de ces divers facteurs, il n'en reste pas moins que la toxémie gravidique se traduit par un déséquilibre hormonal caractérisé par une baisse des corps oxydés inactifs et par une augmentation du taux de la gonadotrophine choriale et par une diminution du taux d'excrétion urinaire du prégnandiol et des oestrogènes.

ASTHME ET TROUBLES ENDOCRINO-GENITAUX DE L'HOMME

Moins spectaculaire que chez la femme, le déclenchement ou l'aggravation de l'asthme par des troubles endocrino-génitaux chez l'homme, surtout vers la cinquantaine, et en particulier dans l'asthénie sexuelle. Le propionate de testostérone a été utilisé avec succès, chez les sujets jeunes. Au contraire, après la cinquantaine, les androgènes sont indiqués.

Ce problème de l'asthme illustre les conceptions actuelles sur le traitement hormonal de la ménopause d'une façon générale, que GILBERT DREYFUS et ses collaborateurs ont mis au point récemment.

On peut résumer leur opinion comme suit :

Les différents agents thérapeutiques dont dispose le médecin pour lutter contre les troubles de la ménopause ne doivent pas être maniés sans un " fil conducteur ", dont les manifestations cliniques sont le principal guide.

Les troubles de la sphère génitale traduisent la carence ovarienne : amenorrhée, qui est la plus fréquente.

Le plus souvent dans ce cas, il y a lieu de les respecter, et de s'abstenir.

Les troubles nerveux sont bien connus, dominés par les bouffées de chaleur, les palpitations, les céphalées, les troubles de l'humeur. Les troubles endocrino-métaboliques et nutritionnels n'ont avec la ménopause que des liens assez lâches; les phénomènes de sénescence physique, qui portent avant tout sur les caractères sexuels secondaires, et de sénescence psychique, véritable complexe de vieillissement, sont fréquemment associés aux manifestations de la ménopause.

Les agents thérapeutiques comportent des hormones homologues substitutives : oestrogènes naturels et synthétiques, des hormones hétérologues : sels de testostérones et leurs dérivés, des associations hormonales et des agents de frénation hypophysaire. Les oestrogènes sont indispensables dans les troubles trophiques, où ils doivent être maniés à fortes doses, et utiles dans le traitement des bouffées de chaleur; ils n'agissent généralement pas sur la libido, restent sans action sur les phénomènes dépressifs et favorisent souvent l'excitation nerveuse et la fixation d'eau dans les tissus. Les androgènes qui ont un pouvoir tonique, reconnaissement une indication majeure : l'asthénie avec dépression psychique; ne favorisant pas la rétention hydro-iodée, ils sont précieux chez les obèses et les hypertendus; ils sont employés en outre dans tous les cas où les oestrogènes se trouvent à priori contre_indiqués : fibrome, cancer génital traité. Leur inconvénient majeur est le risque de virilisation et l'exacerbation parfois indésirable de la libido. L'hormonothérapie mixte n'est presque jamais contre-indiquée et se montre active dans la majorité des cas ; quant aux frénateurs hypophysaires, ils sont d'une activité incertaine.

Quelques applications pratiques découlent de ces notions. L'aménorrhée, quand elle doit être traitée, l'est au mieux par l'administration, une semaine par mois, de lutéine associée à la testostérone. Les troubles trophiques demandent de grosses doses d'oestrogènes, au risque de faire saigner l'utérus. Les frigidités hormonales sont traitées par

l'association oestrogènes-androgènes, avec une prédominance androgénique, et les bouffées de chaleur par les oestrogènes ou l'association oestrogènes-androgènes. L'obésité n'est accessible qu'au régime, et la maigreur doit faire rechercher une hyperthyroïdie, parfois une anorexie anxieuse. La décalcification ostéoporotique relève de l'association androgènes-oestrogènes, ou des androgènes seuls ; les arthroses climatériques sont une indication de l'oestrogénothérapie. Contre les phénomènes de sénescence, il faut manier la psychothérapie, en s'aidant de la thérapeutique androoestrogénique.

La ménopause artificielle réalisée pour une affection cancéreuse, contre-indique formellement l'emploi des oestrogènes; une castration pour affection non cancéreuse chez une femme jeune doit au contraire faire préférer les oestrogènes au prix de la surveillance pondérale. En aucun cas on ne devra pratiquer d'implantation d'oestradiol chez des femmes ayant conservé leur utérus en raison du danger considérable de métrorragie incoercible.

- - - - - -

V I I

LE ROLE DES OESTROGENES DANS LE DEVELOPPEMENT DES GLANDES MAMMAIRES : L'ANDROGENOTHERAPIE .

Ce problème est intimement lié à celui du traitement hormonal du cancer du sein, dont les résultat les plus marquants sont constatés dans les cas des métastases osseuses chez les femmes jeunes.

SELYE affirme que l'hyperplasie des glandes mammaires représente une condition pré-cancéreuse en rapport avec l'hyperfolliculinie. Il insiste sur la correspondance qui existe entre les parathyroïdes et les cancers du squelette.

D'autre part les recherches de l'Ecole Roumaine ont prouvé le rôle indéniable des hormones épiphysaires dans le déterminisme du processus tumoral. Ce phénomène est d'ailleurs d'ordre général, puisque SEGRETAN en montrant l'action des substances cancérigènes chez les plantes, a prouvé que les cultures des tissus humoraux se dévelopent et aboutissent à de véritables tumeurs qui présentent beaucoup d'analogies avec les aspects du cancer chez l'homme.

- - - - - -

A. LACASSAGNE a montré que les hormones oestrogènes provoquent le développement du système canaliculaire des mammelles chez le rat et la souris, et le développement des acinis chez le cobaye et le singe. Il a obtenu, par des injections d'oestrogènes, chez des souris d'une lignée très riche en carcinomes mammaires, des cancers plus fréquents, plus précoces et d'évolution plus rapide que dans des groupes de souris témoins. Il a également provoqué le cancer mammaire chez des souris mâles. On peut en conclure qu'il existe au niveau des mammelles de ces animaux mâles une prédisposition locale qui ne s'extériorise qu'en présence de la folliculine. Ce proccessus se rapproche de celui des gynécomesties qui apparaissent chez les hommes qui travaillent à la production de la folliculine.

Ces notions confirment l'intérêt de l'androgénothérapie dans le cancer du sein. Non pas pour se substituer à la chirurgie et à la radiothérapie, qui restent les méthodes de base, mais comme traitement complémentaire et aussi dans les métastases inopérables. La testostérone à doses modérées mais prolongées a une action nettement favorable, surtout chez des femmes jeunes.

- - - - - -

La gynécomestie innée et provoquée par les oestrogènes constitue un terrain très favorable à l'étude du développement hormonal de la glande mammaire.

Le développement des glandes mammaires chez l'homme, lorsqu'il s'exagère au point de revêtir le modèle féminin, s'accompagne le plus souvent d'une augmentation du taux de la folliculine et, comme il fallait s'y attendre, d'une diminution de l'excrétion des androgènes.

La coexistence de l'intersexualité avec l'hypogonadisme mâle se retrouve dans certaines gravures de l'époque héllénique.

Le développement de la glande mammaire est incontestablement sous l'influence de nombreux facteurs neuro-hormonaux. Un exemple a été donné par le cas des soeurs siamoises Blasel, qui ont subi les caractères de l'allaitement lorsqu'une seule d'entre elles eut un enfant.

Une glande mammaire greffée dans le pavillon de l'oreille d'une lapine fécondée devient en peu de temps un organe sécrétoire.

- - - - - -

C O N C L U S I O N S

Le champ d'action des hormones ovariennes s'étend de plus en plus au fur et à mesure que les méthodes d'exploration fonctionnelle se font plus précises.

Les hormones de la première moitié du cycle, dont le type est l'oestrodiol permettent - par leur action anti-hypophysaire et leur effet trophique sur la muqueuse vaginale - de reproduire aussi exactement que possible la sécrétion folliculinique de la glande ovarienne. Cette hormone constitue la thérapeutique la mieux adaptée aux troubles engendrés par un dysfonctionnement ovarien aux différentes étapes de la vie génitale de la femme. Elle intervient, en outre, dans le métabolisme du calcium.

La progestérone, hormone du corps jaune, qui prédomine dans la seconde moitié du cycle, a des propriétés qui découlent de son action sur la muquese utérine. Elle possède en outre une action anti-oestrogénique, anti-fibromateuse et hyperthermisante. Elle complète le traitement des cancers ovariens traités dans un premier temps par l'oestrodiol; elle supplée, enfin, à toutes les insuffisances fonctionnelles du corps jaune.

Du fait de l'équilibre hormonal, qui domine tout le problème, on associe généralement, à doses variables pour chaque syndrome considéré, plusieurs hormones : les hormones hypophysaires et ovariennes, qui président au cycle menstruel; la folliculine et la progestérone, qui sont au moins aussi synergiques qu'antagonistes; enfin les oestrogènes et les androgènes, antagonistes ou synergiques selon les récepteurs.

- - - - - -

Mais l'action des hormones sexuelles s'étend bien au delà des manifestations génitales proprement dites, et cette notion trouve en clinique des applications nombreuses. Elles ont en particulier une influence incontestable sur les dérèglements du système neuro-végétatif. Par exemple dans des manifestations éloignées telles que l'asthme ou les réactions cutanées, et d'une façon générale tous les syndromes d'hypersympathicotonie, si fréquemment observés au cours des troubles de la menstruation ou de la ménopause, et dont les rapports de cause à effet avec ceux-ci sont cliniquement évidents.

Enfin, les relations des hormones sexuelles avec le cancer sont aujourd'hui démontrées expérimentalement et cliniquement. La preuve on est dans l'influence directe des oestrogènes et de l'androgénothérapie sur le développement des glandes mammaires, même, sous une forme moins intense

mais incontestable, sur les glandes mammaires de l'homme.

Ces faits confirment la légitimité de l'androgénothérapie dans certaines formes de cancer inopérables, ou comme complément des traitements classiques des tumeurs malignes.

-:-:-:-:-:-:-:-

VU, le Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Professeur L. BINET

VU, le Président de Thèse

Professeur . G. DREYFUS

VU, et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

BOLOGNESI & MARIONI

La regolazione neuroendocr. del metabolismo energetico durante il ciclo menstr.

Riv. Obst. et Ginec. Prat. - 31 octobre 1949.

BORY R. et PARDON

Les frottis vaginaux en endocrinologie sexuelle.

Concours Méd. - 6 Janvier 1951.

COPELMAN L.S.

L'aménorrhée des déportées, syndrome neurergonal.

Revue de Pathol. Comparée - Juillet 1948.

CUGGISBERG

Régulation hormonale et nerveuse des organes sexuels chez la femme.

Schweiz. Medizin. Woch. An. - 70 - août 1940

CHIRAY, MOLLARD et DURET

Asthme et perturbations hormonales de l'ovaire.

Presse Médicale - 17 - 20 - 1940.

COPELMAN L.S.

Le rôle des oestrogènes dans le développement des glandes mammaires.

Revue de Pathol. générale et Physiologique Clinique - N° 700 - Juillet 1958.

DAVIS A.

Sympathetic nervous system in obstetr. and gynecol. practice.

Post. Grav. M.J. - N° 25 - Juillet 1949.

DIECKMANN G.

Injections hormonales directement dans le corps utérin.

Soc. Médico-Chir. des Hôpitaux Libres - 4 Juin 1951.

DEBRAY Ch. et PERGOLA F.

L'oestrogénothérapie dans le cancer de la prostate.

Le concours Méd. - 4 Avril 1953.

DE GENNES

Traitement des terrains asthmatiques.

Congrès Intern. du Mont Dore 1932.

GILBERT DREYFUS et Coll.

Le traitement hormonal de la ménopause.

La semaine des Hôpitaux - 20 Octobre 1956.

HALLION L.

Sur le processus utérin dont la menstruation dépend.

Revue de Biologie Appliquée - Juin 1932.

HURTER E.

La température basale au service de la femme.

Concours Méd. - 16 Fév. 1952.

LANG P.

Résultats du traitement hormonal dans le cancer prostatique.

J. Urol. Med. Chir. - 56 - 1950 - p. 47-55.

LAROCHE Guy

Relations thyro-ovariennes.

Congrès Jubil. de la Soc. Franç. de Gynécologie - Juin 1951.

LABORIT H.

La notion des médiateurs chimiques de l'influx nerveux en gynécologie.

Le Bull. Méd. - N° 6 - 21 Fév. 1948.

LICHTFUS

L'antibiogramme dans le traitement des mastites.

La Presse Méd. - 16 Janv. 1959 - p. 49 - 50.

MAVROMATI I.

Recherches sur les relations entre le système nerveux végétatif et le cycle oestral.

Revue Franç. de Gynécol. et Obst. - N° 2 - Février 1935.

MISCHAKIS

Troubles neuro-végétatifs en gynécologie.

Soc. Franç. de Gynécologie - Séance du 19 Juin 1939.

PIERRA et ERLANIE

Contribution à l'étude des troubles neuro-végétatifs en gynécologie

Revue Franç. de Gyn. et Obst. - N° 6 - Juin 1939.

RAVINA , LEJARD et MICHELET

Asthme gravidique.

Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris - 151 - 1946.

RAMOS

Le facteur psychogène en gynécologie.

La Prensa Medica Argentina - 25 Mai 1938.

SICARD A.

Les hormones mâles dans le traitement du cancer du sein.

La Presse Méd. - 28 Février 1948.

SIMONNET H.

Le dosage des gonadotrophines en gynécologie.

Congrès Jub. de la Soc. Franç. de Gynécol. Paris Juin 1951.

STIFVA

Troubles nerveux liés aux organes génitaux.

Deutsch. Mediz. Woch. - N° 34 - 1940.

TIETZE

La fonction ovarienne végétative et génératrice.

Klinische Wochens. - N° 16 - 22 Avril 1939.

TURIAF, BLANCHON et ZIZINE L.

Asthme et troubles endocrino-génitaux.

Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris - 11 Mars 1949.

ZIZINE L.

Asthme et troubles endocrino-génitaux.

Thèse Paris 1950.

-:-:-:-:-:-:-

S O M M A I R E

Pages

Avant-propos 1

I - Notions générales 2

II - Action réciproque des sécrétions ovariennes et hypophysaires 7

III - Application à la pathologie féminine 26

IV - Hormones ovariennes et système neuro-végétatif 28

V - Asthme et troubles endocrino-génitaux 31

VI - Asthme de la grossesse et de la ménopause 37

VII - Le rôle des oestrogènes dans le développement des glandes mammaires 43

Conclusions 46

Bibliographie I

-:-:-:-:-:-:-:-:-